

# ベンラリズム

## 第 2 部（モジュール 2）： CTD の概要（サマリー）

### 2.2 緒言

アストラゼネカ株式会社

## 略号及び用語の定義一覧

## 略号

| 略号               | 略していない用語                                                                                               |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADA              | Anti-drug antibody (抗薬物 [ベンラリズマブ] 抗体)                                                                  |
| ADCC             | Antibody-dependent cellular cytotoxicity (抗体依存性細胞傷害)                                                   |
| APFS             | Accessorized pre-filled syringe (安全装置付きプレフィルドシリンジ)                                                     |
| CHO              | Chinese hamster ovary (チャイニーズハムスター卵巣)                                                                  |
| EC <sub>50</sub> | 50% effective concentration (50%有効濃度)                                                                  |
| EOT              | End of Treatment (治療期間終了時)                                                                             |
| FEV <sub>1</sub> | Forced expiratory volume in 1 second (1秒量)                                                             |
| ICS              | Inhaled corticosteroid (吸入ステロイド薬)                                                                      |
| Ig               | Immunoglobulin (免疫グロブリン)                                                                               |
| IgG1κ            | Immunoglobulin G subclass 1, κ isotype (免疫グロブリン G サブクラス 1、κ 型アイソタイプ)                                   |
| IL               | Interleukin (インターロイキン)                                                                                 |
| IL-5Rα           | Interleukin-5 receptor alpha subunit (インターロイキン-5 受容体 α サブユニット)                                         |
| IV               | Intravenous (静脈内)                                                                                      |
| K <sub>D</sub>   | Dissociation constant (解離定数)                                                                           |
| LABA             | Long-acting β <sub>2</sub> agonist (長時間作用性 β <sub>2</sub> 刺激薬)                                         |
| NK               | Natural killer (ナチュラルキラー)                                                                              |
| OCS              | Oral corticosteroids (経口ステロイド薬)                                                                        |
| Q4W              | Every 4 weeks (4週に1回投与)                                                                                |
| Q8W              | Every 4 weeks for the first 3 doses followed by every 8 weeks thereafter (最初の3回までは4週に1回投与、その後は8週に1回投与) |
| R                | Receptor (受容体)                                                                                         |
| SC               | Subcutaneous (皮下)                                                                                      |

## 用語の定義

| 用語       | 定義                                                                                                                |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BIW-8405 | ベンラリズマブの別名 (BioWa 社の開発コード番号)                                                                                      |
| Fc       | 免疫グロブリンの結晶化可能断片領域                                                                                                 |
| FcγRIII  | IgG の Fc 部位に対する受容体 (FcγR) のサブクラスの一つ                                                                               |
| ICH      | 医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) |
| KHK4563  | ベンラリズマブの別名 (協和発酵キリン社の開発コード番号)                                                                                     |
| MEDI-563 | ベンラリズマブの別名 (AstraZeneca/MedImmune 社の開発コード番号)                                                                      |
| MedDRA   | ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)                                                        |
| SOC      | MedDRA における器官別大分類 (System organ class)                                                                            |

## 1 概要

好酸球性炎症は喘息病因の重要な構成要素である。好酸球はエイコサノイド、ロイコトリエン、サイトカイン等の炎症性メディエーターや好酸球カチオンタンパク質、好酸球ペルオキシダーゼ、好酸球由来神経毒及び主要塩基性タンパク質のような顆粒タンパク質を豊富に産生する。ADCC 活性を増強したベンラリズマブは好酸球性炎症を抑制する。

科学的研究及び品質リスクアセスメントから得られたベンラリズマブの製品や製造工程に関する知見は、本申請資料のモジュール3に示して考察する。

非臨床薬理試験の結果から、ベンラリズマブはヒト IL-5R $\alpha$  に高い親和性 ( $K_D$ : 0.016 nmol/L) をもって結合することが確認された。また、ヒト IL-5 の IL-5R $\alpha$  への結合阻害、好酸球及び好塩基球への選択的な結合（リンパ球、単球及び好中球には結合しない）及び IL-5R $\alpha$  発現細胞にお

いて IL-5 依存性の細胞増殖を阻害することが確認された（ベンラリズマブのアナログ体での結果を含む）。

ヒト好酸球のアポトーシスを誘導するベンラリズマブの ADCC 活性について、自家 NK 細胞をエフェクター細胞として用いた *in vitro* 試験で検討した結果、ベンラリズマブは好酸球のアポトーシスを 0.9 pmol/L の 50%有効濃度（EC<sub>50</sub>）で誘導したが、好酸球の脱顆粒は誘導しなかった。ADCC 活性は NK 細胞依存的であり、フコース含有型抗 IL-5R $\alpha$  モノクローナル抗体は好酸球のアポトーシスを誘導しなかった。また、ベンラリズマブはヒト好塩基球に対しても強い ADCC 活性を示した。

ベンラリズマブはカニクイザルの IL-5R $\alpha$  には結合するが、マウスの IL-5R $\alpha$  とは交差反応性を示さないこと、結合ドメイン及び隣接アミノ酸がヒトとカニクイザルの間で保存されていることも非臨床試験で確認され、組織交差反応性試験では、サルとヒトの組織に同様の染色パターンが認められた。これらの結果から、カニクイザルはベンラリズマブの薬理学的活性及び毒性を *in vivo* で評価する上で適切な動物種であることが確認された。

*In vivo* では、ベンラリズマブ又はベンラリズマブと抗原結合活性及び ADCC 活性が同等の抗体をカニクイザルに静脈内（IV）又は SC 投与したところ、血液中の好酸球、骨髄中の好酸球前駆細胞及びアレルゲン曝露後の気管支肺胞洗浄液中の好酸球が除去された。

カニクイザルを用いた 9 週間の反復 IV 投与毒性試験では、最高用量を投与した 10 例中 2 例（雌雄各 1 例）で、好中球数の減少を主体とした一過性の白血球数減少が認められたが、その後実施した 9 ヶ月間の反復投与毒性試験では同様の用量で変化は認められなかった。反復 IV 及び SC 投与による 9 ヶ月間の長期毒性試験では、雌雄の生殖能評価項目を含めて、ベンラリズマブ投与の影響と考えられる毒性は認められず、無毒性量は IV 投与で 25 mg/kg、SC 投与で 30 mg/kg と、いずれも試験で設定した最高用量であった。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する生殖発生毒性試験では、母体に対するベンラリズマブの毒性は認められず、出生児の生育及び発達は免疫学的評価の結果を含め正常範囲内であった。急性及び長期の安全性評価において、ベンラリズマブの局所及び全身的な安全性は許容可能なものであった。一部の動物にみられた反復投与後の曝露量の低値は、抗ベンラリズマブ抗体（ADA）の発現と関連していた。しかし、各試験で ADA が検出されず曝露量に影響がなかった動物数は十分であり、ベンラリズマブの非臨床安全性評価に影響はなかった。

## 4 臨床

第 I 相及び第 II 相臨床試験では、ベンラリズマブの安全性と忍容性、薬物動態、薬力学、予備的な免疫原性及び有効性を検討した。

ベンラリズマブの有効性は、重症喘息患者を対象とした第 III 相喘息増悪試験 2 試験（SIROCCO 試験及び CALIMA 試験）及び経口ステロイド薬（OCS）減量試験 1 試験（ZONDA 試験）で評価した。これら 3 試験では、いずれもベンラリズマブ 30 mg を 4 週間に 1 回（Q4W）、又は最初の 3 回までは 4 週間に 1 回、その後は 8 週間に 1 回（Q8W）SC 投与した。ベンラリズマブ投与後早期より、作用機序に従って血中好酸球数はほぼ完全に除去され（>90%）、治療期間終了時（EOT）まで効果が持続した。これら 3 試験から得られた主要な有効性の結論を以下に要約した。

SIROCCO 試験及び CALIMA 試験で主要な解析対象集団とした高用量吸入ステロイド（ICS）/長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬（LABA）で治療されたベースラインの血中好酸球数が 300/ $\mu$ L 以上の被

験者 (High-ICS EOS $\geq$ 300/ $\mu$ L 集団) におけるそれぞれ 48 週後 (Week 48) 及び 56 週後 (Week 56) の成績を以下に示した。

- 主要評価項目である年間喘息増悪率について、Q4W 群及び Q8W 群における年間喘息増悪率のプラセボ群に対する低下割合は、SIROCCO 試験でそれぞれ 45% 及び 51% (いずれも  $p<0.001$ )、CALIMA 試験でそれぞれ 36% ( $p=0.002$ ) 及び 28% ( $p=0.019$ ) であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に低下した (2.7.3 Table 3.2.3.2-1)。
- 重要な副次評価項目である EOT における肺機能 (気管支拡張薬投与前 1 秒量 (FEV<sub>1</sub>)) のベースラインからの変化量について、Q4W 群及び Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験でそれぞれ 0.106 L ( $p=0.022$ ) 及び 0.159 L ( $p=0.001$ )、CALIMA 試験でそれぞれ 0.125 L ( $p=0.005$ ) 及び 0.116 L ( $p=0.010$ ) であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に改善した (2.7.3 Table 3.2.4.1-1)。肺機能の改善効果は 4 週後 (Week 4) 又は 8 週後 (Week 8) には認められ、EOT まで維持された (2.7.3 Figure 3.2.4.1-2)。
- 重要な副次評価項目である EOT における喘息症状 (合計喘息症状スコア) のベースラインからの変化量について、Q8W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験で -0.25 ( $p=0.012$ )、CALIMA 試験で -0.23 ( $p=0.019$ ) であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に改善した。また、Q4W 群における変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、SIROCCO 試験で -0.08 ( $p=0.442$ )、CALIMA 試験で -0.12 ( $p=0.224$ ) であり、いずれもプラセボ群と比較して改善傾向にあったが、統計学的な有意差は認められなかった (2.7.3 Table 3.2.5.1-1)。
- SIROCCO 試験及び CALIMA 試験の結果より、ベンラリズマブはベースライン時の血中好酸球数及び過去 12 ヶ月間の喘息増悪回数にかかわらず有効性を示した。過去 12 ヶ月間の喘息増悪回数が多く (3 回以上)、ベースライン時の血中好酸球数が多い (300/ $\mu$ L 以上) 被験者ほど高い有効性を示した。過去 12 ヶ月間の喘息増悪回数及びベースライン時の血中好酸球数は、それぞれ臨床的に重要な治療効果の予測因子と考えられた。これらの因子を単独又は併せて検討することで、ベンラリズマブの治療効果がより大きい患者を特定することが可能となると考えられた。

高用量 ICS/LABA 及び継続した OCS 治療を受けている重症の喘息患者を対象とした OCS 減量試験 (ZONDA 試験) における 28 週後 (Week 28) の成績を以下に示した。

- 主要評価項目である喘息コントロール下での OCS 最終投与量 (1 日量) のベースラインからの減量割合について、Q4W 群及び Q8W 群では、Week 28 における OCS 最終投与量 (1 日量) のベースラインからの減量割合 (中央値) はいずれも 75.00% であり、プラセボ群の 25.00% と比較して統計学的に有意に (いずれも  $p<0.001$ )、かつ臨床的に意味のある減量が認められた (2.7.3 Table 3.4.1-1)。Q4W 群及び Q8W 群とプラセボ群との減量割合の差の中央値をホッジス・レーマン法で推定するとそれぞれ 33.30% 及び 37.50% であった (2.7.3 Table 3.4.1-1)。主要評価項目と同様に、Week 28 における OCS 最終投与量 (1 日量) のベースラインからの減量割合がそれぞれ 25% 以上、50% 以上、100%、Week 28 における OCS 最終投与量 (1 日量) が 5.0 mg 以下、減量割合が 25% 以上で OCS 最終投与量 (1 日量) が 5.0 mg 以下の被験者の割合のいずれについても、Q4W 群及び Q8W 群ではプラセボ群と比較して高かった (nominal  $p\leq 0.004$ ) (2.7.3 Table 3.4.2-1)。

第 III 相喘息増悪試験 (SIROCCO 試験及び CALIMA 試験) 及び ZONDA 試験の安全性の結果は、ベンラリズマブの Q4W 群及び Q8W 群と同様であり、また実薬群とプラセボ群と同様であ

った。最も多く発現した有害事象は、主として SOC の「感染症および寄生虫症」に属する事象及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する事象であった。

第 III 相喘息増悪試験の 12 名及び ZONDA 試験の 2 名に死亡に至った有害事象が発現し、このうち ZONDA 試験で発現した「肺炎」は治験薬との因果関係があると判断された。他の死亡に至った有害事象は治験薬との因果関係が否定された。

以上、対象とした患者集団においてベンラリズマブの安全性にプラセボとの顕著な差は認められず、忍容性が確認された。

## 5 結論

本申請資料に詳述した開発プログラム全体のデータ、解析及び結論は、ベンラリズマブが成人の好酸球性の重症喘息患者における効果的な維持療法の追加薬剤の一つとなりうることを示した。

## 6 参考文献

Takatsu et al, 1994

Takatsu K, Takaki S, Hitoshi Y. Interleukin-5 and its receptor system: implications in the immune system and inflammation. Adv Immunol. 1994;57:145-90.

Toba et al, 1999

Toba K, Koike T, Shibata A, Hashimoto S, Takahashi M, Masuko M, et al. Novel technique for the direct flow cytofluorometric analysis of human basophils in unseparated blood and bone marrow, and the characterization of phenotype and peroxidase of human basophils. Cytometry. 1999;35(3):249-59.